

*На правах рукописи*

**Горбунов Евгений Борисович**

**СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ "ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ"  
АРОМАТИЗАЦИЙ  $\sigma^H$ -АДДУКТОВ НИТРОПРОИЗВОДНЫХ  
АЗОЛОПИРИМИДИНОВ**

02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург

2011

Работа выполнена в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: кандидат химических наук  
**Русинов Геннадий Леонидович**

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ: академик РАН  
**Чупахин Олег Николаевич**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: доктор химических наук, профессор  
**Ненайденко Валентин Георгиевич**  
МГУ, Москва

кандидат химических наук, доцент  
**Безматерных Максим Алексеевич**  
УрФУ, Екатеринбург

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Институт органической химии  
им. Н.Д. Зелинского Российской академии  
наук, г. Москва

Защита состоится «5» декабря 2011 г. в 15.00 ч. на заседании диссертационного совета Д.212.285.08 в ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина» по адресу: ул. Мира, 28, третий учебный корпус, ауд. Х-242.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, г. Екатеринбург, К-2, ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», ученому секретарю совета института, тел. (343) 375-45-74, факс (343) 374-04-58, E-mail: orgchem@mail.ustu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УрФУ.

Автореферат разослан « 3 » ноября 2011 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,

Кандидат химических наук, с.н.с.

Поспелова Т.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Прямая функционализация С-Н связей при  $sp^2$ -гибридном углеродном атоме в аренах и гетероаренах является одной из наиболее актуальных тенденций развития органической химии. Разработка таких методологий напрямую связана с проблемами минимизации техногенных нагрузок на окружающую среду, созданием энерго- и ресурсосберегающих процессов "зеленой" химии.

Некатализируемые переходными металлами  $S_N^H$ -реакции (в их завершенной форме или на стадии образования  $\sigma^H$ -аддуктов) являются неотъемлемой частью развития прямых модификаций  $C_{sp^2}$ -Н связей.

Ключевыми интермедиатами в  $S_N^H$ -процессах являются  $\sigma^H$ -аддукты. Их склонность к ароматизации с образованием  $S_N^H$ -продуктов имеет широкую шкалу: от крайне неустойчивых до весьма стабильных, к последним относятся  $\sigma^H$ -аддукты, образующиеся из нитропроизводных азолопиримидинов.

Настоящая работа<sup>1</sup> посвящена впервые обнаруженному нами явлению «восстановительной ароматизации» в ряду  $\sigma^H$ -аддуктов нитроазолопиримидинов, исследованию границ его применимости и выявлению закономерностей протекания процесса в зависимости от природы введенного нуклеофила.

Работа выполнена в рамках проектов РФФИ 04-03-96011-р2004урал\_a, 04-03-96090-р2004урал\_a, 05-03-33112-а, 07-03-00249-а, 07-03-96123-р\_урал\_a, 10-03-96083-р\_урал\_a. ГК № 02.740.11.0260, ГК № 02.522.12. 2011

**Цель работы.** Исследование восстановления нитрогруппы в  $\sigma^H$ -аддуктах 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов с С-, N-, S- и Р-нуклеофилами для расширения синтетических возможностей этих соединений.

Синтетическая стратегия построения на основе продуктов восстановления новых полициклических систем.

Биотестирование полученных соединений.

**Научная новизна.** Впервые обнаружено, что при восстановлении нитрогруппы в  $\sigma^H$ -аддуктах, происходит «восстановительная ароматизация» пиримидинового цикла; предложена последовательность превращений, приводящая в процессе

---

<sup>1</sup> Выражаю искреннюю благодарность академику В.Н. Чарушину за постоянное внимание, ценные советы и консультации по этой работе.

восстановления дигидронитроазолопиримидинов к ароматическим аминоказолопиримидинам.

Впервые исследовано взаимодействие 6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов с S и P-нуклеофилами и показано, что процесс протекает с образованием стабильных продуктов C<sup>7</sup>-присоединения; последующее восстановление нитрогруппы в полученных  $\sigma^H$ -аддуктах сопровождается ароматизацией пиримидинового цикла.

Показано, что 7-замещенные-6-аминоказоло[1,5-а]пиримидины являются новыми эффективными строительными блоками для создания разнообразных поликонденсированных гетероциклических систем.

В ряду  $\sigma^H$ -аддуктов с производными полифенолов обнаружено, что продуктами реакции восстановления нитрогруппы, в зависимости от условий синтеза и структуры фенольного фрагмента, могут быть получены аминоказопродукты, продукты димеризации, гидроксидезаминирования, либо гетероциклизации.

На основе  $\sigma^H$ -аддуктов с СН-активными карбонильными соединениями разработан метод синтеза ранее неизвестных 1,2,4-триазоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидинов и N-триазолил-5-нитропиридин-2-онов.

Обнаружено, что  $\sigma^H$ -аддукты с пиридиниевыми ангидрооснованиями ведут себя иначе при действии восстановителя (дитионита натрия), а именно: процесс останавливается на стадии образования продукта частичного восстановления нитрогруппы и сульфирования по положению 5 пиримидинового цикла.

**Практическая значимость работы.** Разработан новый метод восстановительной модификации  $\sigma^H$ -аддуктов 6-нитроазолопиримидинов, позволяющий, в зависимости от особенностей структуры введенного фрагмента, формировать новые, актуальные полиазетероциклические структуры. Проведено биоэстетирование ряда синтезированных соединений, найдены вещества, проявляющие высокую туберкулостатическую и противовирусную активность.

**Апробация работы и публикации.** По теме диссертации опубликованы 3 статьи, 2 патента. Материалы представлялись на Международных конференциях Third international symposium “Molecular design and synthesis of supramolecular architectures” (Казань, 2004), International congress on organic chemistry (Казань, 2011), конференциях молодых ученых по органической химии (Екатеринбург, 2002,

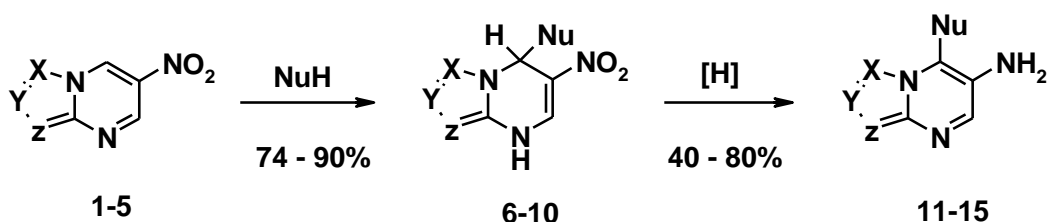
2004; Уфа, 2007), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), International Congress on Organic Chemistry. Symposium “Modern trends in functionalization of C-H bonds in arenes and heteroarenes” (Kazan, 2011).

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа общим объемом 145 страниц состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, выводов, экспериментальной части и результатов биологических испытаний. Список литературы включает 91 ссылку, диссертация содержит 8 таблиц и 18 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез и превращения аддуктов с $\pi$ -избыточными гетероциклами

Взаимодействие 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов **1-5** с  $\pi$ -избыточными гетероароматическими соединениями протекает гладко, при кипячении эквимольных количеств реагентов в ацетонитриле, с образованием устойчивых продуктов  $C^7$ -присоединения **6-10**. Восстановление нитрогруппы в полученных соединениях, неожиданно, приводит к образованию ароматических 7-гетерил-6-аминоазоло[1,5-а]пиримидинов **11-15**, причем процесс не зависит от выбора восстановителя. Варьирование условий синтеза и восстанавливающих агентов (Fe, Zn, Fe(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, SnCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>/Pd,C) влияет только на выход целевого продукта и чистоту протекания процесса. Таким образом, в процессе восстановления происходит и образование аминогруппы, и ароматизация гетероциклической системы.



**1** X = N, Y = CH, Z = N

**2** X = N, Y = N, Z = N

**3** X = N, Y = C-SMe, Z = N

**3'** X = N, Y = C-SC<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, Z = N

**3''** X = N, Y = C-SC<sub>10</sub>H<sub>11</sub>, Z = N

**4** X = N, Y = CH, Z = C-COOEt

**5** X = C-CN, Y = C-CN, Z = N

**6** X = N, Y = CH, Z = N, Nu = a-f

**7** X = N, Y = N, Z = N, Nu = e

**8** X = N, Y = C-SMe, Z = N, Nu = e

**8'** X = N, Y = C-SC<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, Z = N, Nu = e,f

**8''** X = N, Y = C-SC<sub>10</sub>H<sub>11</sub>, Z = N, Nu = e

**9** X = N, Y = CH, Z = C-COOEt, Nu = e

**10** X = C-CN, Y = C-CN, Z = N, Nu = e

**11** X = N, Y = CH, Z = N, Nu = a-f

**12** X = N, Y = N, Z = N, Nu = e

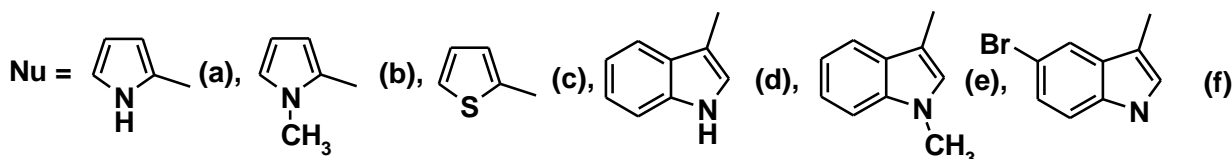
**13** X = N, Y = C-SMe, Z = N, Nu = e

**13'** X = N, Y = C-SC<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, Z = N, Nu = e

**13''** X = N, Y = C-SC<sub>10</sub>H<sub>11</sub>, Z = N, Nu = e

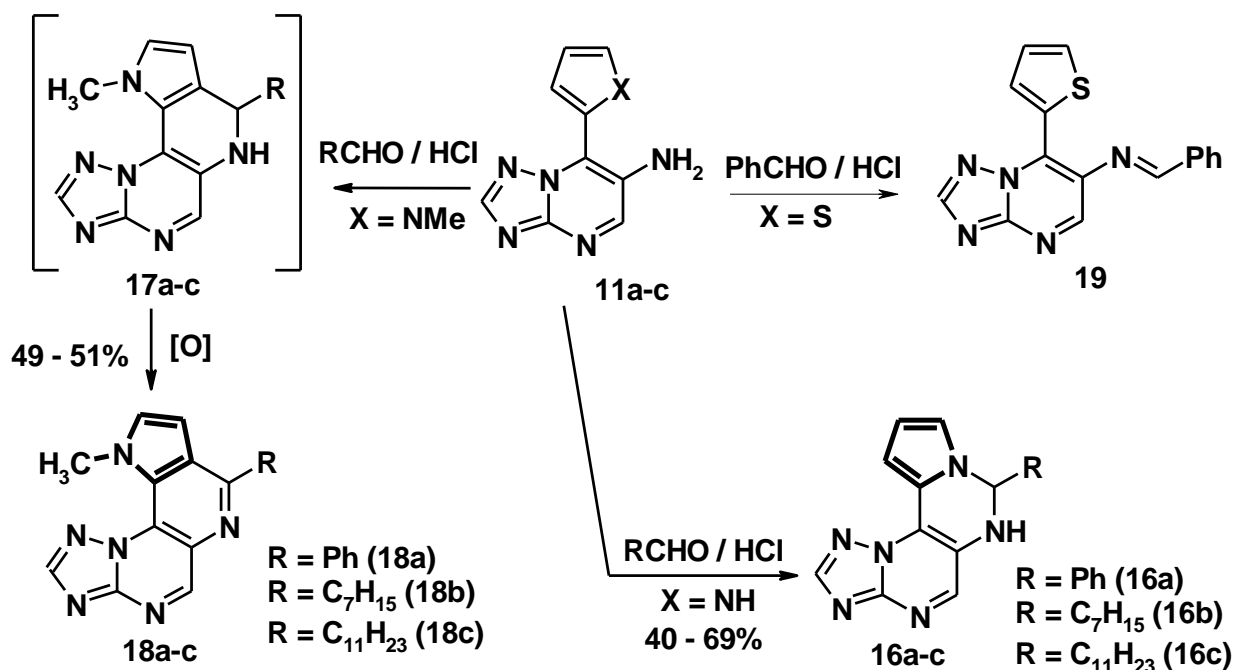
**14** X = N, Y = CH, Z = C-COOEt, Nu = e

**15** X = C-CN, Y = C-CN, Z = N, Nu = e



Наличие в молекулах 7-замещенных-6-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов нескольких нуклеофильных центров (аминогруппа, углеродный атом нуклеофильного фрагмента), делает возможным использование таких соединений для построения поликонденсированных систем самого разнообразного строения, путем внутримолекулярной «сшивки» альдегидами, либо другими электрофильными синтонами.

Конденсация аминов **11a-c** с альдегидами, в условиях кислотного катализа, в случае пиррол-замещенных аминов **11a**, не останавливается на стадии образования



соответствующего азометина, а развивается далее и приводит к тетрациклической системе **16**. В случае амина **11b**, содержащего остаток N-метилпиррола, хроматографически фиксируются соединения **17**, однако, в процессе выделения, дигидропиридиновый фрагмент окисляется под действием кислородом воздуха, до ароматических продуктов **18a-c**. Строение соединений **16** и **18** подтверждается данными спектроскопии  $^1H$  ЯМР, а также, на примере соединения **16a**, данными рентгеноструктурного исследования (рис.1.).

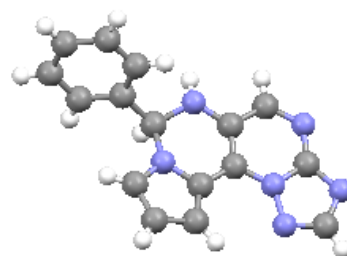
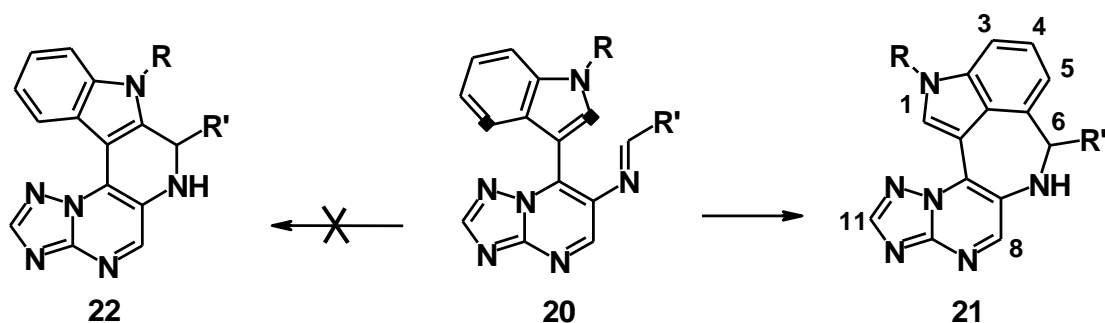
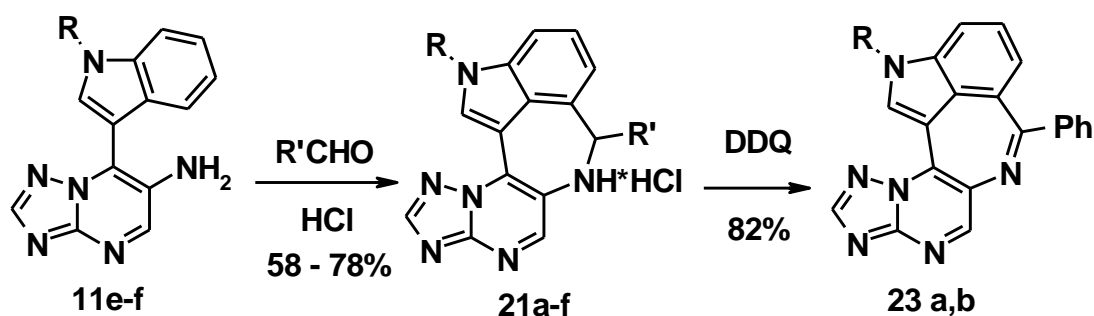


Рис. 1. Структура молекулы **16a**.

В случае амина **11c** содержащего остаток тиафена гетероциклизации не наблюдается; процесс взаимодействия с бензальдегидом останавливается на стадии образования соответствующего азометина **19**.

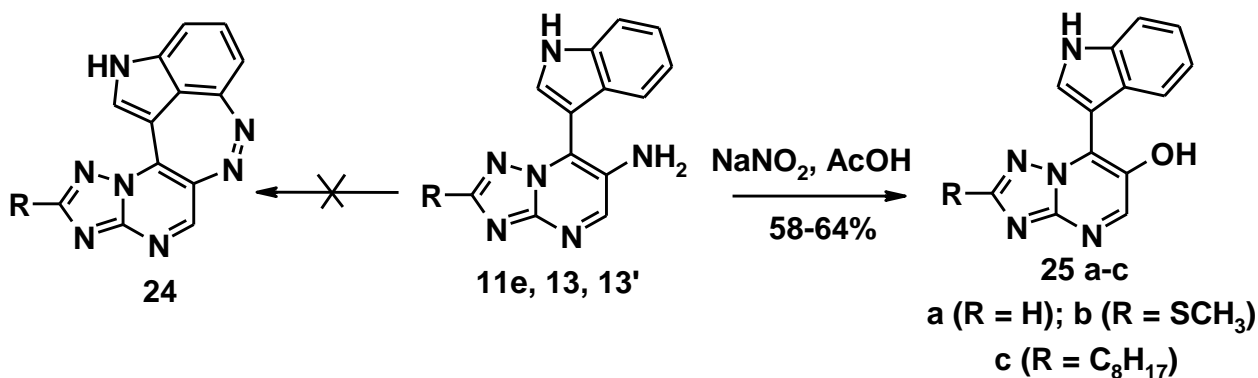


Конденсация 6-амино-7-(индолил-3)-триазолопиримидинов **11e,f** с альдегидами в апротонных растворителях приводит к соответствующим азометинам **20**, теоретически способным к формированию конденсированных структур **21** и **22**.



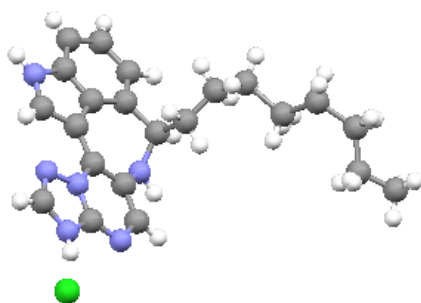
**21: a** ( $R = H$ ,  $R' = Ph$ ); **b** ( $R = Me$ ,  $R' = Ph$ ); **c** ( $R = H$ ,  $R' = C_7H_{15}$ );  
**d** ( $R = H$ ,  $R' = C_8H_{17}$ ); **e** ( $R = H$ ,  $R' = C_9H_{19}$ ); **f** ( $R = H$ ,  $R' = C_{10}H_{21}$ )

Гетероциклизация **11e,f** с альдегидами в кислой среде происходит по бензольному ядру индола, а не по положению 2 индольного фрагмента и приводит к образованию единственного продукта, которому соответствует структура 6-R-1,2,4-триазоло[1'',2':1,2]пиримидо[6',5':6,7]азепино[5,4,3-cd]индола (**21**) (рис.2).



Соединения **21** мягко окисляются дихлордицианобензохиноном в среде ацетонитрила до соответствующих ароматических конденсированных систем **23**.

Диазотирование аминов **11e**, **13**, **13'** с целью получения продуктов внутримолекулярного азосочетания **24** приводит к соединениям **25a-c**, образующихся вследствие замещения диазогруппы под действием воды.

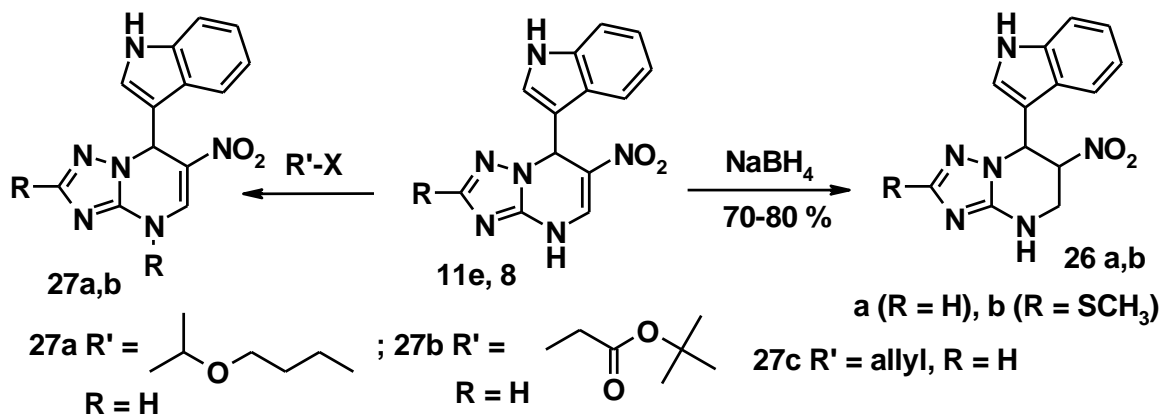


**Рис. 2.** Структура молекулы **21d**.

С целью расширения синтетических возможностей синтезированных  $\sigma^H$ -аддуктов предпринята попытка восстановления дигидропиримидинового цикла. Показано, что при действии борогидрида натрия в спиртовой среде при комнатной температуре на аддукты **11e**, **8** происходит восстановление кратной связи пиримидинового цикла, с образованием 4,5,6,7-тетрагидро-6-нитро-7-индолил-1,2,4-триазоло

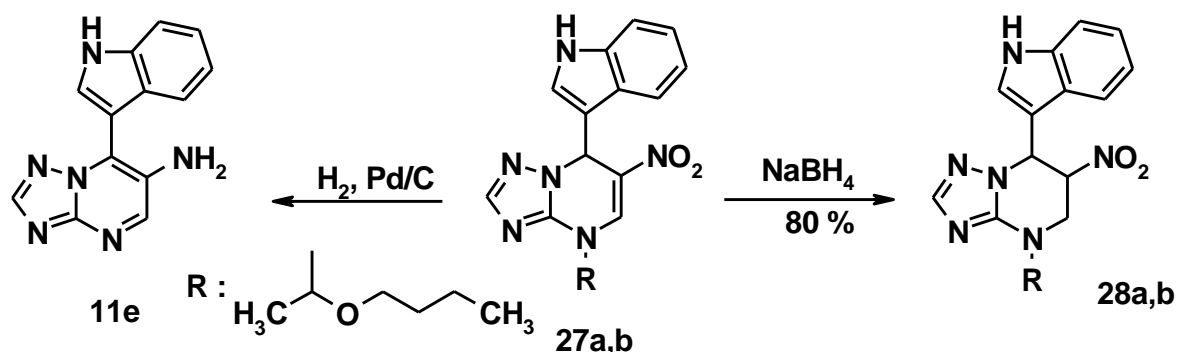
[1,5-а]пиримидина (**26**).

Проведено алкилирование  $\sigma^H$ -аддукта **11e**. Показано, что алкилирование проходит по N<sup>4</sup> - атому гетероциклической системы с образованием соединений **27a-c**. Обработка борогидридом натрия продуктов алкилирования **27a,b** протекает одинаково, вне зависимости от природы алкильного заместителя при атоме азота, с образованием тетрагидропиримидиновых производных **28a,b**. Каталитическое гидрирование соединений **27a** и **27b** в присутствии палладиевого катализатора протекает иначе – в случае соединения **27a** наряду с восстановлением нитрогруппы происходит восстановительное деалкилирование, приводящее к ароматическому амину **11e**,



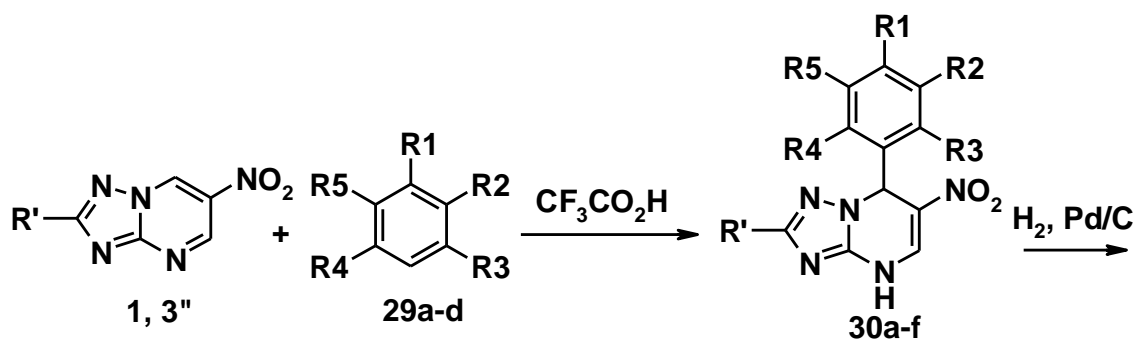


гидрирование соединения **27b** не сопровождается разрывом связи C-N<sup>4</sup> (контроль по ТСХ), однако продукт реакции оказывается нестабилен и установить его строение не удалось.

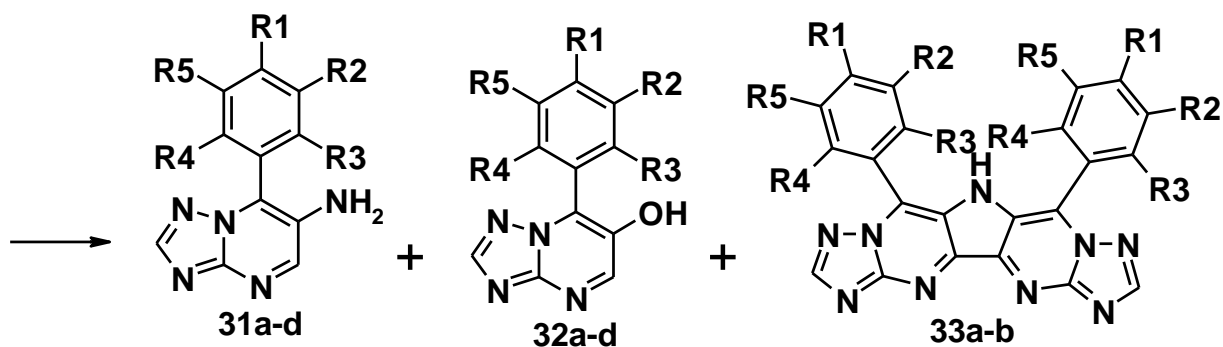


## 2. Синтез и превращения аддуктов с производными полифенола

Присутствие в положении 7 нитроазолопири미диновой системы фенольного фрагмента, с учетом особенностей «восстановительной» ароматизации, создает благоприятные структурные ситуации для формирования конденсированных полиазагетероциклов.



- a) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H, R'=H; b) R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>4</sup>=R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>, R'=H;  
 c) R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>5</sup>=H, R'=H; d) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=OH, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H, R'=H;  
 e) R<sup>2</sup>=R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=OH, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R'=H; f) R<sup>2</sup>=R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=OH, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R'=SC<sub>10</sub>H<sub>11</sub>



При восстановлении соединений **29**, полученных взаимодействием **1** с арилполиолами и их эфирами, водородом в присутствии палладиевого катализатора, при

100°C в среде уксусной кислоты, фиксируется образование соединений **32**, (основной продукт), представляющих собой продукты гидроксидаминирования, незначительного количества целевых аминов **31**; а также выделены продукты димеризации **33**.

При проведении восстановления в спирте основным также является продукт гидроксидаминирования. Восстановление **29a** в среде уксусного ангидрида позволяет выделить, с удовлетворительным выходом, ацетильное производное амина **34**. Каталитическое гидрирование в присутствии мягких дегидратирующих агентов (безводный сульфат натрия) позволяет в значительной степени исключить побочный процесс гидроксидаминирования и выделить целевые амины **31a-d** с выходом 38-49%.

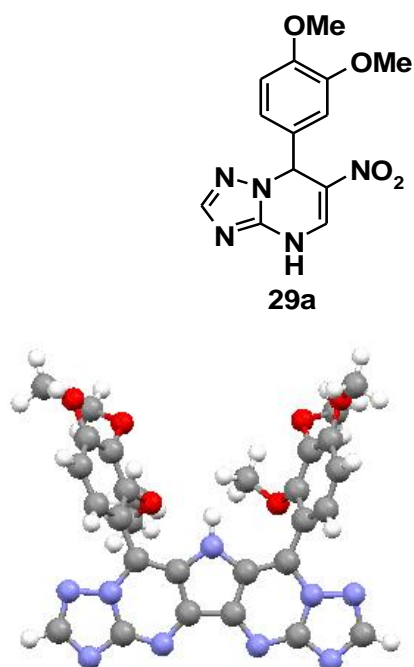


Рис. 3. Структура молекулы **33c**.

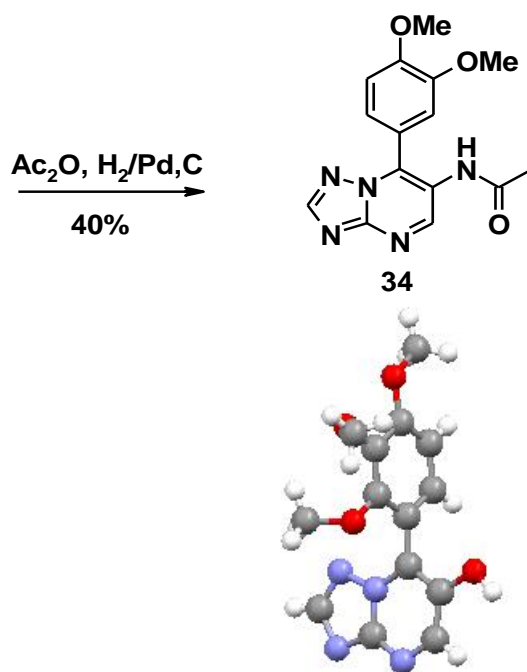
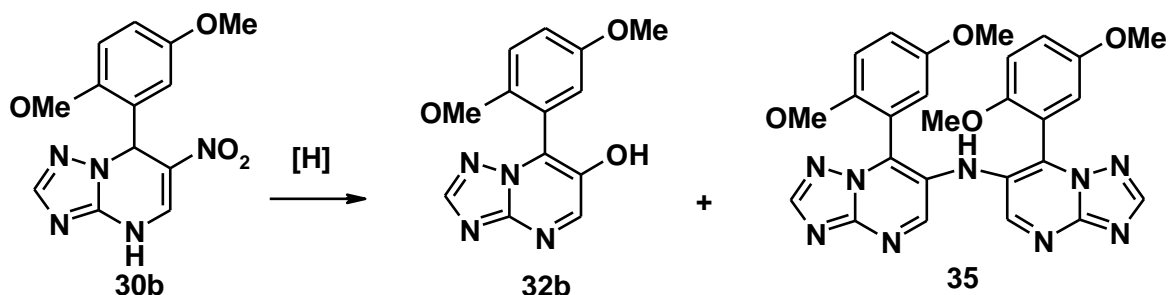


Рис. 4. Структура молекулы **32c**.

При восстановлении аддукта **1** с диметилowym эфиром гидрохинона **30b** удалось выделить, помимо основного продукта гидроксидаминирования **32b**, нециклический продукт димеризации **35**.



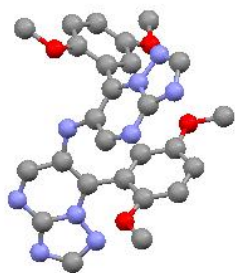
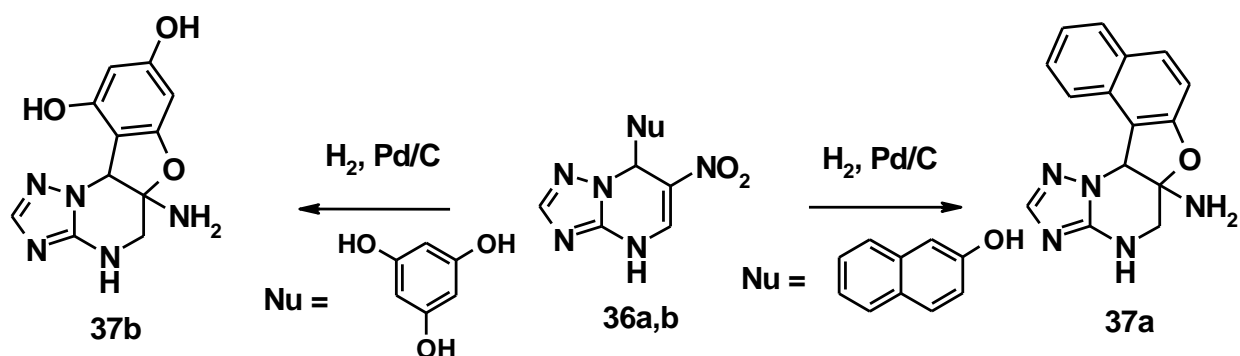
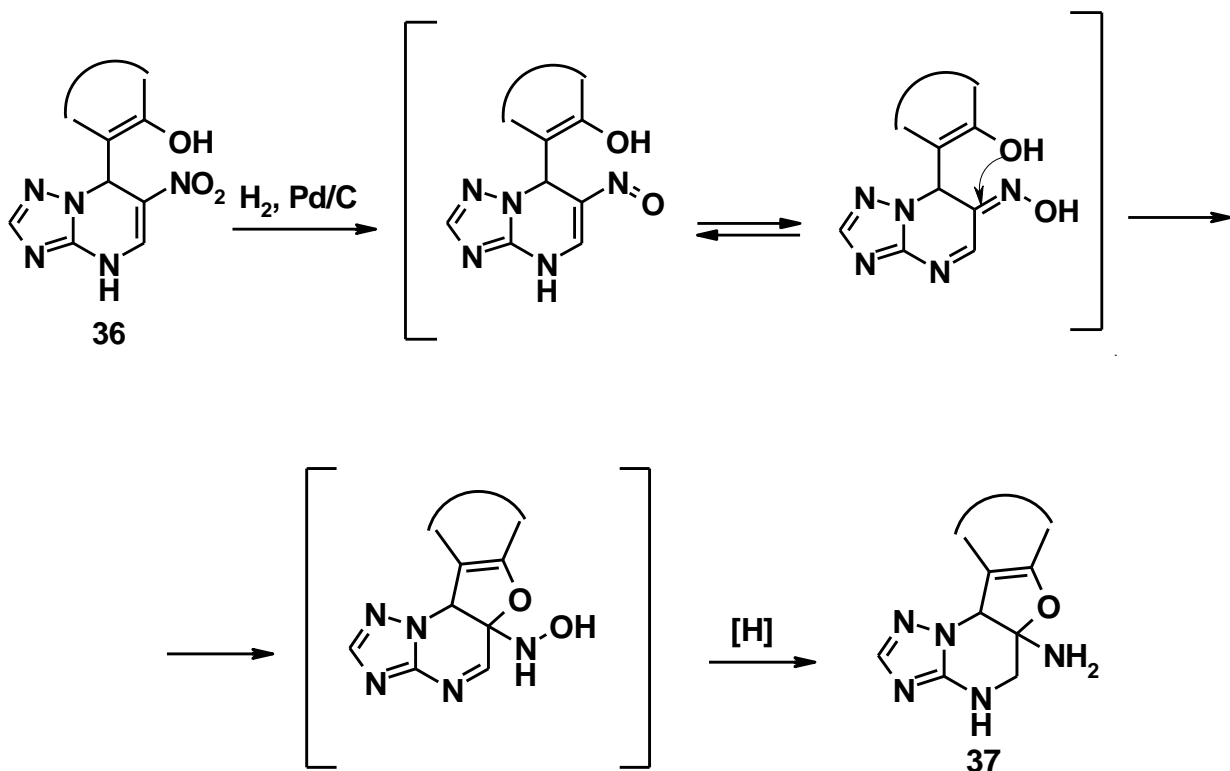


Рис. 2. Структура молекулы 35.

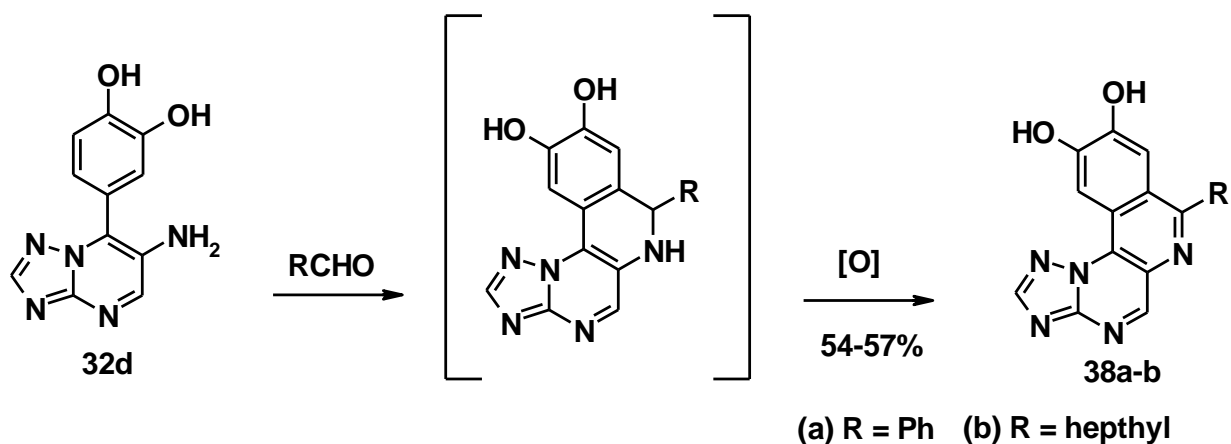
Восстановление нитрогруппы в аддуктах с  $\beta$ -нафтолом и флороглюцином **36a,b** протекает иначе, с образованием тетра- и пентациклических конденсированных систем **37a,b**, имеющих в своем составе фурановый и тетрагидропиримидиновый циклы.



Вероятно, на стадии восстановления нитро- до нитрозогруппы происходит атака со стороны орто-расположенной гидроксильной группы фенольного остатка по С-6 атому азолопиримидиновой системы, с последующим исчерпывающим восстановлением кратной  $\text{C}=\text{N}$  связи и гидросиламиновой группы.



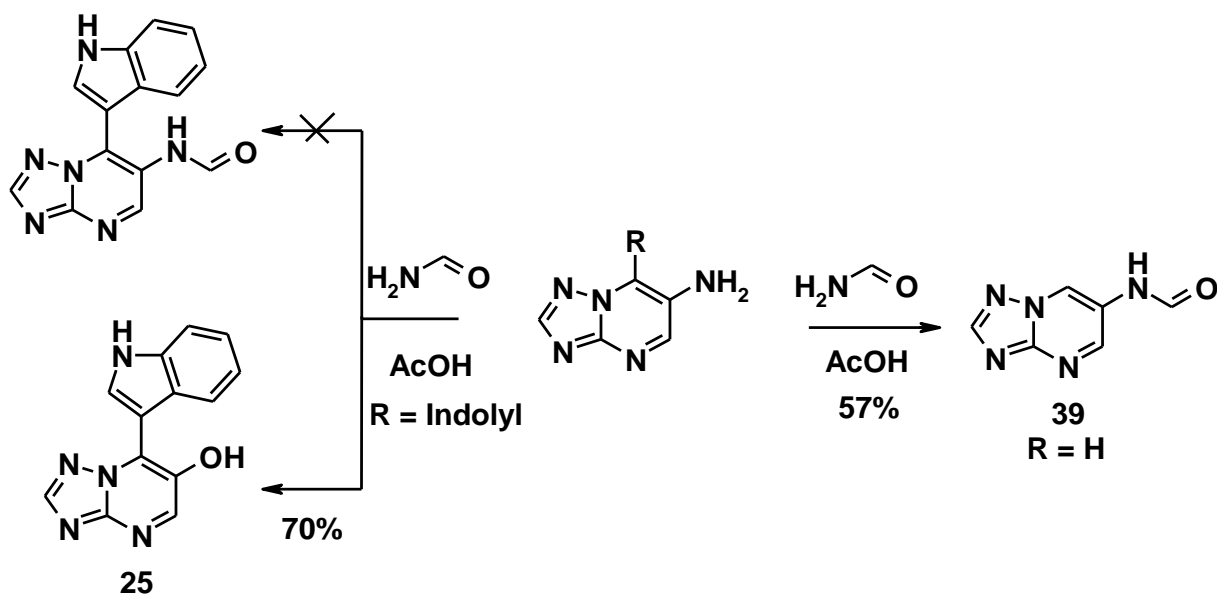
Амин **32d**, имеющий в своем составе несколько нуклеофильных центров, по аналогии с **11**, способен вступать в процессы внутримолекулярной гетероциклизации, что было показано на примере образования конденсированной системы **38**.



Реакция **32d** с альдегидами протекает в условиях кислотного катализа; в ходе выделения, дигидропиридиновый фрагмент, как и в случае **11a,b**, окисляется под действием кислорода воздуха,

### 3. Реакции замещения аминогруппы

Образование гидроксипроизводных **32** в ходе восстановления аддуктов **30**, давало основание предполагать о склонности аминогруппы в соединениях **31**, к реакциям нуклеофильного замещения.



Действительно, кипячением в уксусной кислоте незамещенного 6-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина с избытком формамида удастся получить продукт соответствующего замещения аминогруппы **39**.

7-Замещенные 6-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидины, на примере 6-амино-7-индолил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина **11e**, в аналогичных условиях не приводят к соответствующим производным формамида, образуется продукт гидроксидаминирования **25**.

#### 4. Синтез и превращения аддуктов с СН-активными карбонильными соединениями

Присутствие в нуклеофильном фрагменте молекулы 7-R-6-аминотриазолопиримидина электрофильной компоненты создает условия для протекания процесса внутримолекулярной циклоконденсации, с этой целью нами были проведены реакции восстановления нитрогруппы в аддуктах с ацетильными производными **40a-f**.

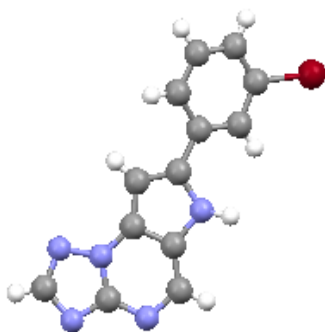


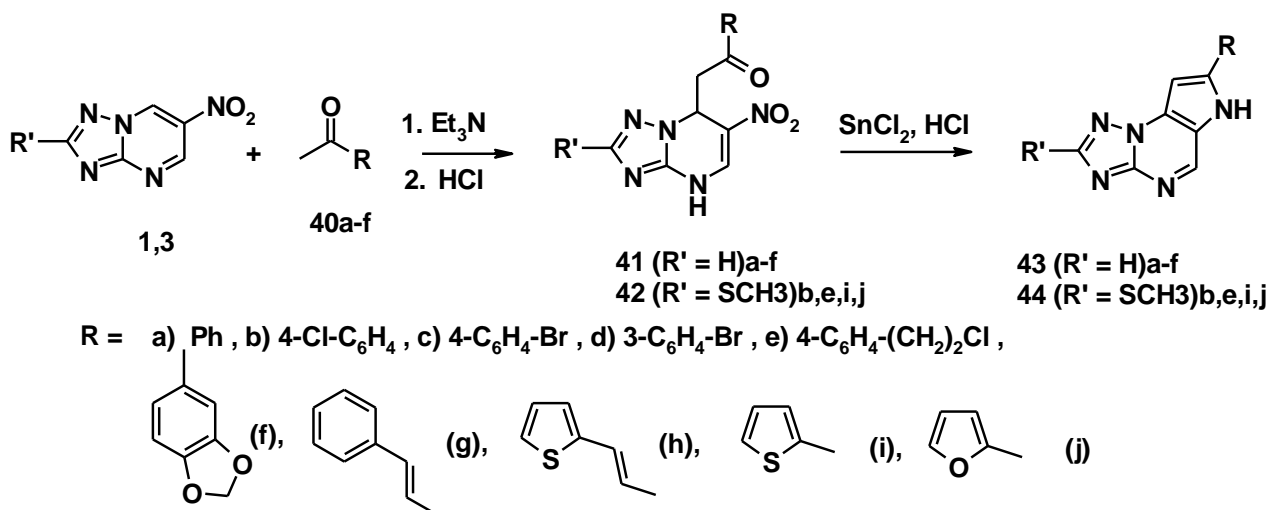
Рис. 5. Структура молекулы **43d**

Исследования показали, что процесс нуклеофильного присоединения **40** к **1,3** протекает гладко, в условиях основного катализа (триэтиламин) и приводит к стабильным продуктам C<sup>7</sup>-присоединения **41a-f**, **42b,e,i,j**. Восстановление соединений **41,42** хлоридом олова (2) в уксусной кислоте не останавливается на образовании ами-

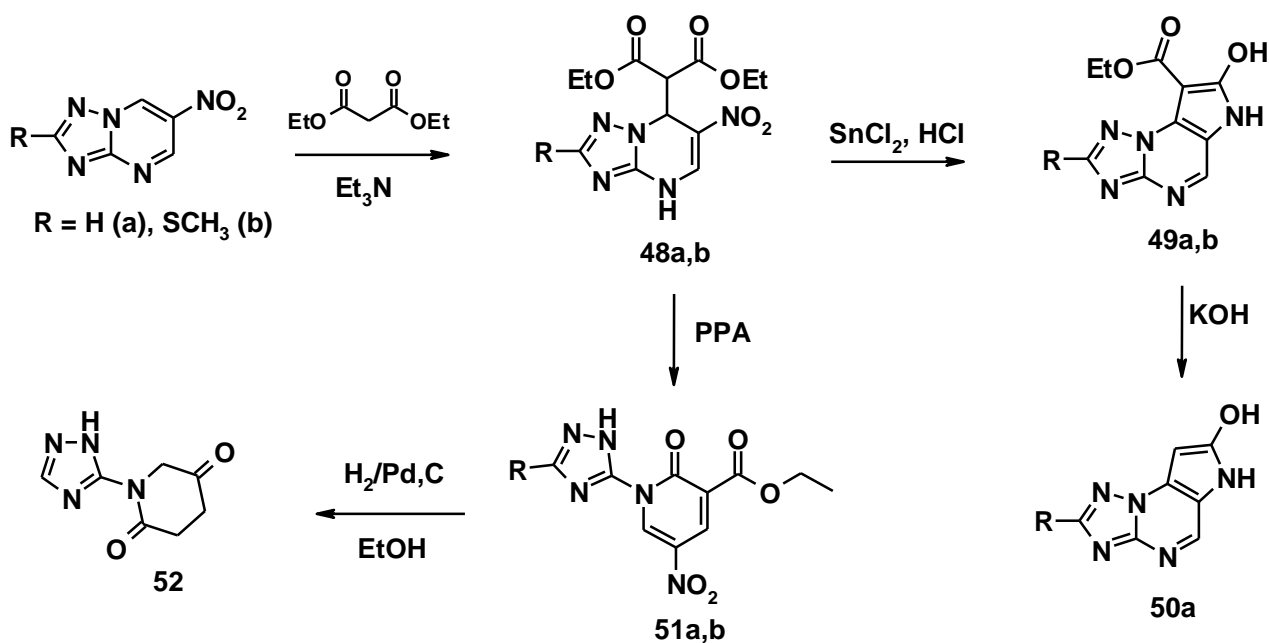
на, подобного **11**. Процесс протекает дальше – наблюдается гетероциклизация вследствие внутримолекулярного взаимодействия карбонильной и образующейся в ходе восстановления аминогруппы. В результате были выделены ранее не описанные 2-R'-6-нитро-7-K-1,2,4-триазоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидины (**43,44**).

Строение продуктов **43,44** установлено ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопией, и подтверждено рентгеноструктурным анализом (рис. 5).

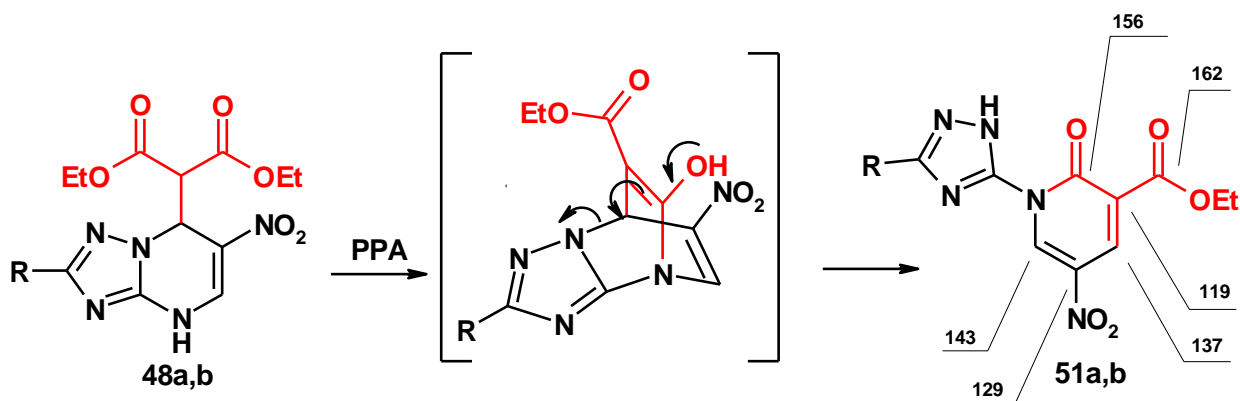
Присоединение малонового эфира к молекуле нитротриазолопиримидинов **1**, **13** также протекает гладко, с высоким выходом (80%) в условиях основного катализа, с образованием аддуктов **48a,b**.



Восстановление нитрогруппы в молекуле **48** сопровождается гетероциклизацией с образованием 8-карбэтокси-7-окси-1,2,4-триазоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (**49**). Кипячение соединения **49a** в растворе водной щелочи сопровождается гидролизом и декарбоксилированием этоксикарбонильной группы с образованием 7-окси-1,2,4-триазоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидина (**50a**).



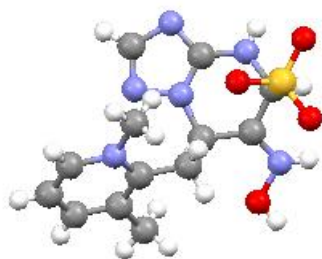
Обнаружено, что аддукты **48**, в присутствии дегидратирующих агентов склонны к внутримолекулярным превращениям. Так, при осторожном нагревании **48** в полифосфорной кислоте происходит практически количественное превращение в соединения **51**. Схема превращения этого вещества представляется через стадию промежуточно образующегося трициклического интермедиата хинуклидиновой структуры. Хим. сдвиги соединений **51** в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C хорошо согласуются с литературными данными для N-алкил-5-нитропиридин-2(1H)-онов.



Восстановление соединения **51a** водородом на палладиевом катализаторе в спиртовой среде приводит к триазолу **52**, представляющему собой продукт декарбоксилирования и гидролитического замещения.

## 5. Превращения аддуктов с пиридиновыми ангидрооснованиями.

Восстановление ранее полученных аддуктов **53** с пиридиновыми ангидрооснованиями дитионитом натрия в водной среде, в отличие от других C-аддуктов, протекает с образованием бетаинов **54a,b**. Вероятно, на стадии восстановления нитро- до нитрозогруппы происходит сульфирование по положению 5

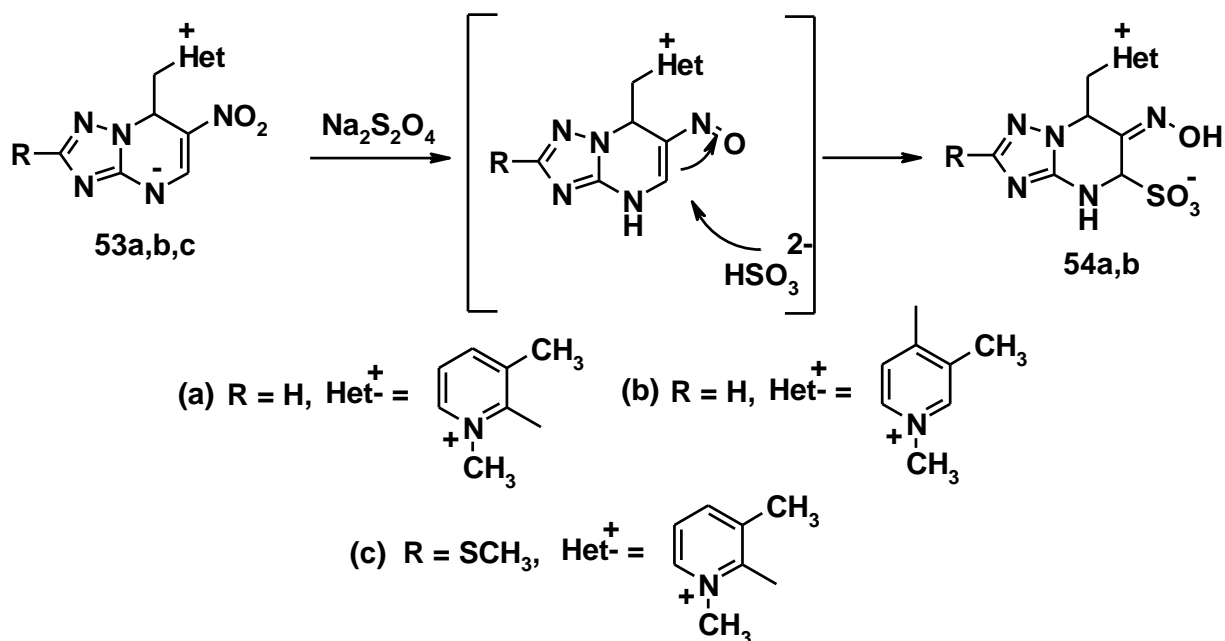


триазолопиримидиновой системы под действием образующихся гидросульфитов, в результате чего были выделены производные триазолопиримидина **54**.

Структура соединений также подтверждена методом РСА (рис. 7).

**Рис. 7.** Структура молекулы **54a**

Следует отметить, что при каталитическом гидрировании в присутствии палладиевого катализатора соединений **53a-c** восстановления нитрогруппы не происходит, по всей видимости это связано с дезактивацией катализатора.



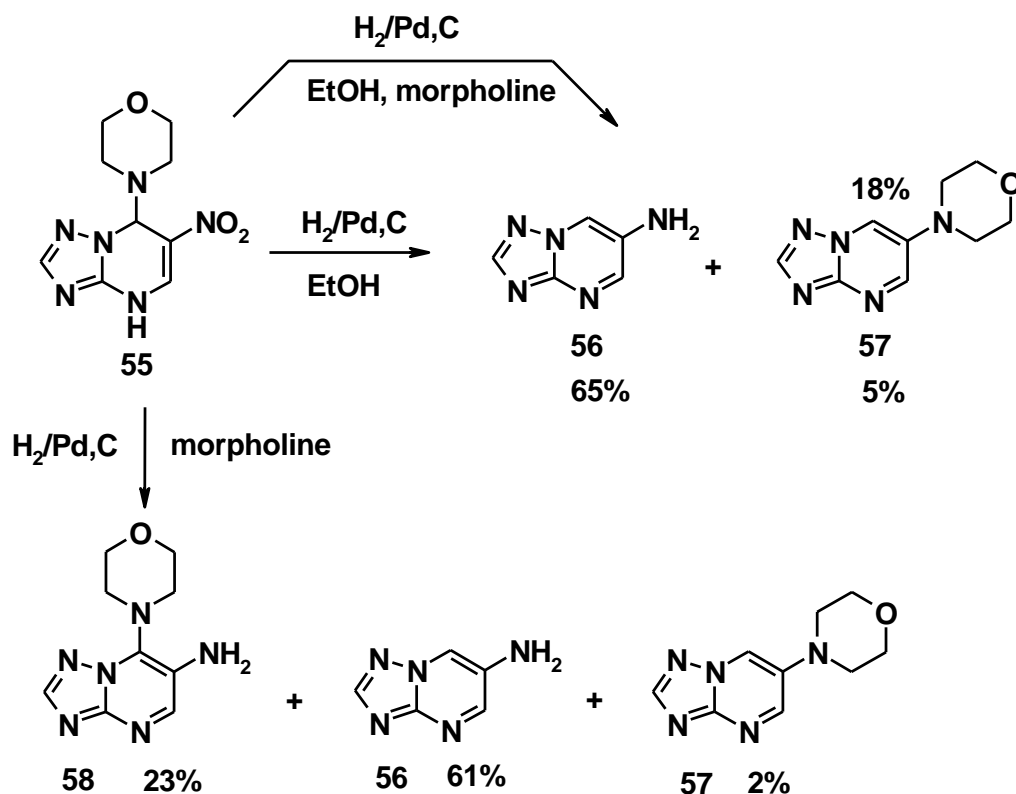
## 6. Синтез и превращения аддуктов со вторичными аминами

Вторичные амины взаимодействуют с 6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидином с образованием устойчивых  $\sigma^H$ -аддуктов по положению 7 азолопиримидиновой системы. Каталитическое восстановление нитрогруппы водородом на палладиевом катализаторе в аддукте с морфолином **55** сопровождается рядом процессов, существенно зависящих от среды, в которой проводилось восстановление. Проведение гидрирования в спирте приводит к двум основным продуктам: 6-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидину **56** с выходом 65% и 6-морфолил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидину **57** с выходом 5%.

При восстановлении в спирте с добавлением 2 экв. морфолина выход 6-морфолилзамещенного триазолопиримидина **57** увеличивается до 18%. Восстановление аддукта в чистом морфолине приводит уже к трем продуктам: описанное 6-морфолил и 6-аминопроизводное с выходами 2% и 61% соответственно, а также 6-амино-7-морфолил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидину **58** с выходом 23%.

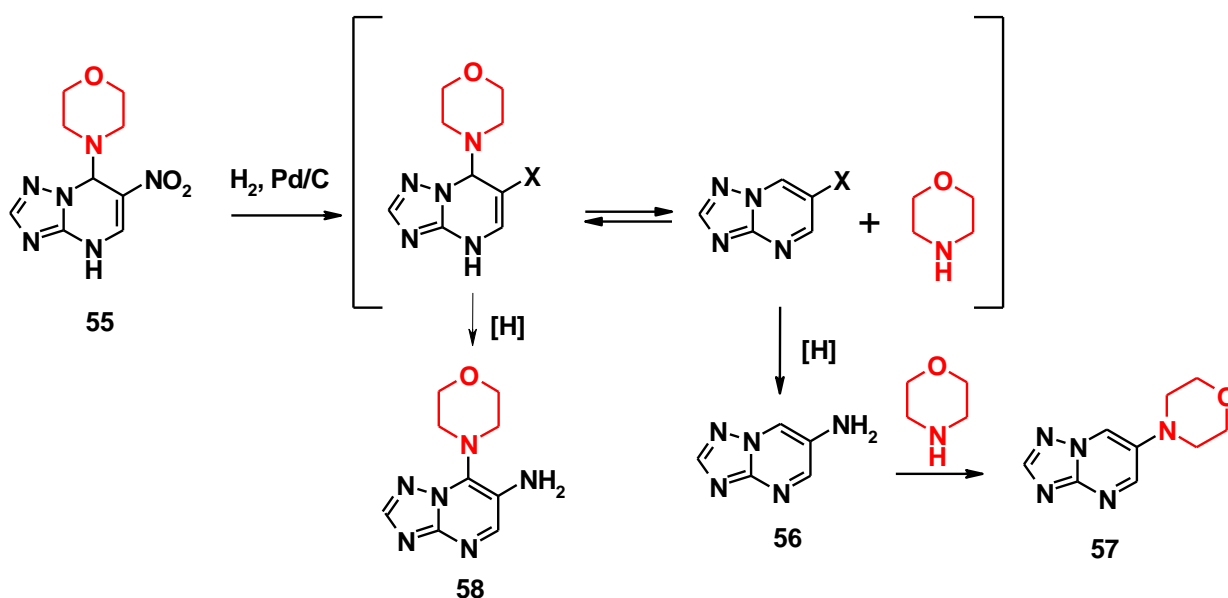
По всей видимости, на начальном этапе происходит восстановление нитрогруппы до какого-либо промежуточного состояния, когда возникает равновесие между аддуктом и продуктами его распада. Образование 6-морфолилпроизводного **57** происходит вследствие замещения аминогруппы в соединении **56**, проведение восстановления в чистом морфолине в существенной мере смещает равновесие в сторону образования аддукта, что позволяет выделить амин **58**.



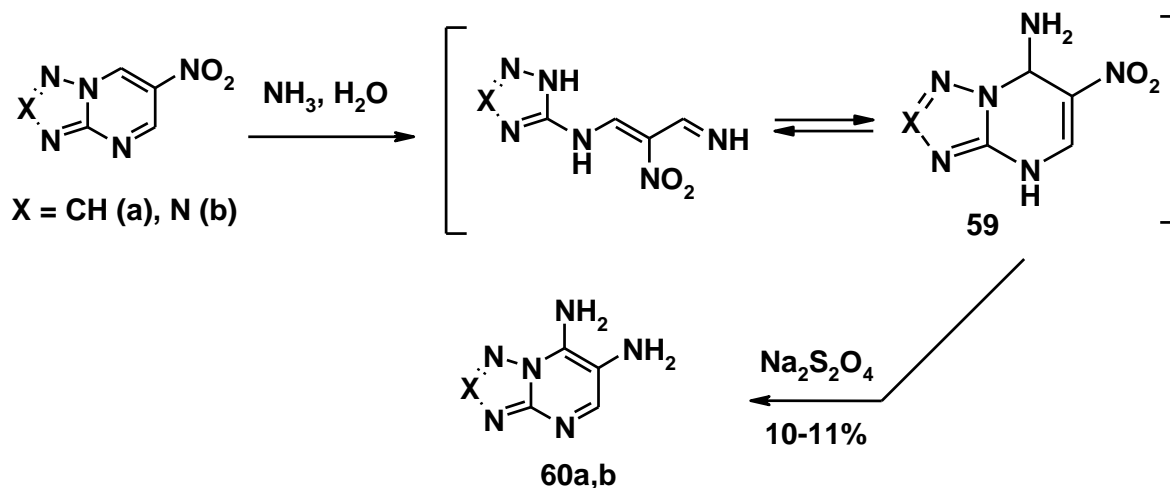


Известно, что взаимодействие первичных аминов с 6-нитроазоло[1,5-а]пиридинами вначале приводит к аддукту, находящемуся в равновесии с его открытой формой, а затем, как следствие вторичной атаки амина по положению 5 гетероциклической системы, – продуктам полной деструкции азинового цикла.

Нами была предпринята попытка восстановления аддукта с аммиаком, на первой стадии присоединения.



Обработка водно-аммиачного раствора 6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина **1a** и 6-нитро-1,2,3,4-тетразоло[1,5-а]пиримидина **2b** дитионитом натрия приводит к восстановлению нитрогруппы в интермедиате **59** образованием диаминов **60**, представляющих интерес для дальнейшего их превращения в азолопурины и азолоптеридины.

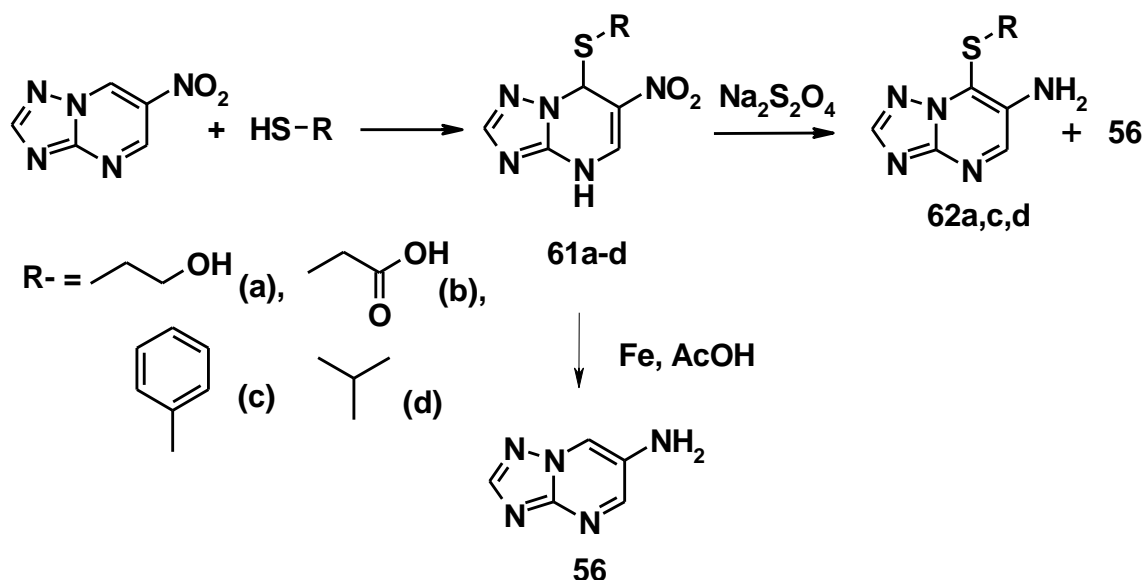


Выходы диаминов **60** невелики, составляют 10-11%, поэтому методика проведения синтеза требует дальнейшей доработки.

## 7. Синтез и превращения аддуктов с S-нуклеофилами

Взаимодействие нитротриазолопиримидина с S-нуклеофилами протекает с хорошим выходом, без дополнительной активации, при кипячении в спирте, с образованием устойчивых  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов. При восстановлении нитрогруппы в полученных соединениях **61** дитионитом натрия в водно-аммиачной среде также наблюдается ароматизация азинового цикла, с образованием 7-замещенных 6-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов **62**, однако, наряду с этим фиксируется разрыв связи  $\text{C}^7\text{-S}$ .

Проведение восстановления  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов в кислой среде приводит исключительно к продукту отщепления тиольного фрагмента с образованием 6-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина (**56**).



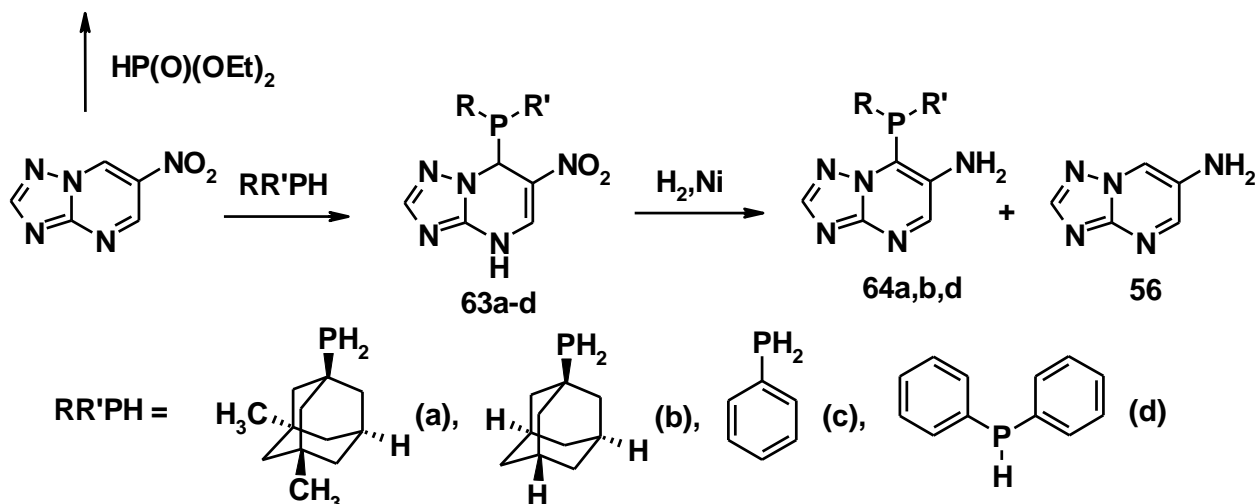
## 8. Синтез и превращения аддуктов с Р-нуклеофилами

Впервые установлено, что взаимодействие 6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина с первичными и вторичными фосфинами, в мягких условиях, при комнатной температуре, в течение 1-1.5 часов дает устойчивые продукты присоединения **63a-d** по положению 7 триазолопиримидиновой системы. По данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  получается диастереомерная смесь продуктов присоединения в приблизительном соотношении 3 : 1 для стерически затрудненных аддуктов **63a,b**. Образование смеси изомеров объясняется возникновением двух асимметрических центров в молекуле: углеродный атом в положении 7 гетерокольца и атом фосфора, не способный к инверсии неподеленной электронной пары в условиях записи спектра. В случае аддукта **63c** в спектре ПМР наблюдается смесь диастереомеров в равных соотношениях.

Наличие связи Р-Н подтверждается присутствием двух дублетов при 3.36-3.20 м.д. с величиной константы спин-спинового взаимодействия 212 Гц.

Восстановление нитрогруппы в  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктах с фосфинами **63**, также, как и в случае аддуктов с тиолами, всегда сопровождается частичным разрывом связи субстрат-нуклеофил, но при этом также происходит и образование ароматических 6-амино-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов **64a-d**, несущих в положении 7 фосфиновый фрагмент. Проведение реакции 6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина с диэтилфосфитом в условиях как основного, так и кислотного катализа, приводило к сложным, трудноразделимым смесям.

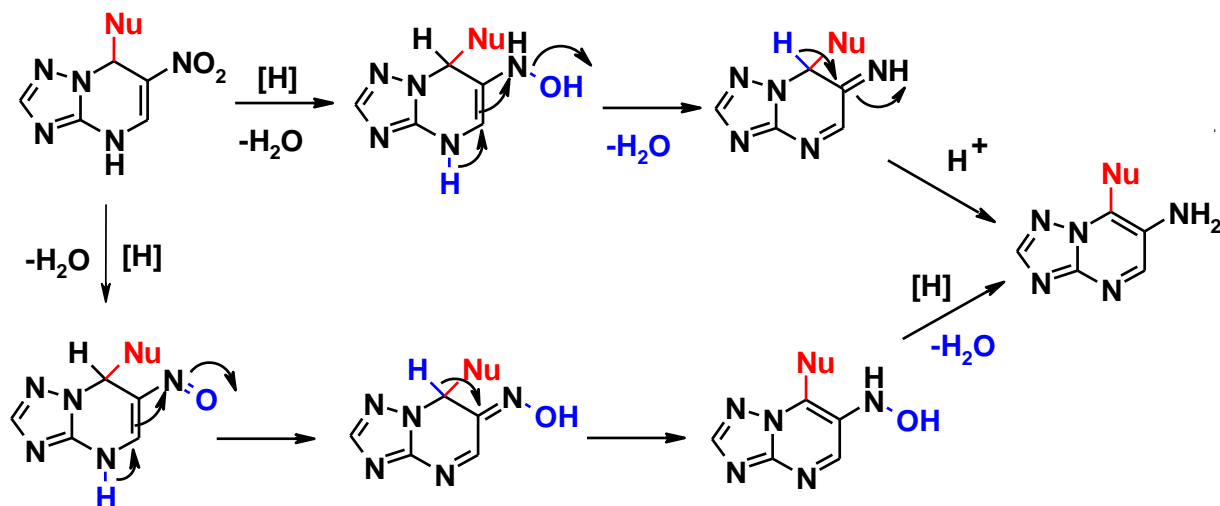
сложная смесь



## 9. Обсуждение механизма ароматизации

Особенностью представленных превращений является склонность азинового цикла к самопроизвольному переходу в ароматическое состояние при восстановлении нитрогруппы. Нам не удалось зафиксировать никаких промежуточных продуктов, поэтому вопрос о механизме превращений остается дискуссионным.

Наиболее естественным было предположить, что ароматизация происходит под действием кислорода воздуха, однако, восстановление аддукта в среде инертного газа также приводит к образованию гетероароматического ансамбля. Таким образом, система выбирает иной путь ароматизации, связанный, скорее всего, с внутримолекулярными процессами.



Наиболее вероятным представляется элиминационный механизм ароматизации, состоящий из последовательных стадий: восстановления до гидросиламина,

отщепление воды и таутомерное превращение имина, либо через промежуточное образование нитрозопроизводного.

Таким образом, нитрогруппа играет ключевую роль в представленных превращениях: активирует исходный азиновый цикл к нуклеофильной атаке, стабилизирует  $\sigma^H$ -аддукты. Восстановление нитрогруппы открывает новый тип модификации  $\sigma^H$ -аддуктов, а образующаяся новая функция, увеличивая индекс функционализации азаароматического субстрата, может участвовать в других химических превращениях. Кроме того, впервые наблюдаемые нами явления ароматизации  $\sigma^H$ -аддуктов дигидроазинового ряда в восстановительных условиях являются принципиально важными, поскольку имеют прямое отношение к огромному массиву реакций  $S_N^H$ , в которых стадия ароматизации аддуктов играет критическую роль.

#### **10. Целевой синтез 7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4Н-1,4-бензоксазина**

Разработанные и примененные в диссертационной работе методы восстановления позволили использовать один из них, в рамках Государственного контракта «Разработка технологий синтеза соединений фторхинолонового ряда и выпуск на их основе опытных партий антибактериального препарата левофлоксацина для лечения широкого круга инфекций», предложить методику синтеза R,S-7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4Н-1,4-бензоксазина - ключевого полупродукта в синтезе антибиотика левофлоксацин.

В результате проведенной опытно-технологической работы по получению R,S-бензоксазина найдены оптимальные условия для проведения гидрирования 2-ацетонилокси-3,4-дифторнитробензола: использование в качестве катализатора палладия на углеродном носителе «сибунит» (5%) в количестве 10 массовых % от восстанавливаемого соединения, давление водорода 3-3.5 bar, средняя температура реакционной массы 35°C, время протекания процесса 6 часов, растворитель – изопропанол. Предложенный метод синтеза, выделения и очистки позволяет получать продукт с чистотой не менее 99.8%.

#### **11. Исследование биологической активности**

Для ряда полученных в работе соединений в НПО «Фтизиопульмонология» (Екатеринбург) выполнено тестирование противотуберкулёзной активности. Соединения

**8'e, 8'f** и **30f** проявили высокую туберкулостатическую активность. В НИИ Гриппа (С. Петербург) проведено определение противовирусной активности в отношении вируса гриппа A/Brisbane/10/07, соединения **32b** и **43a** проявили активность.

#### **Выводы:**

1. Впервые обнаружено явление ароматизации соединений 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинового ряда в восстановительных условиях. Показано, что процесс ароматизации реализуется независимо от природы азольной части молекулы; предложен механизм наблюдаемого явления.
2. Показано, что наличие во вводимом в молекулу 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидина нуклеофила реакционноспособных центров и групп, в совокупности с «восстановительной» ароматизацией, позволяет создавать новые и эффективные синтетические блоки для построения поликонденсированных молекул.
3. В ряду  $\sigma^H$ -аддуктов 6-нитро-1,2,4-триазоло-[1,5-а]пиримидина с производными полифенолов обнаружено, что продуктами реакции восстановления нитрогруппы, в зависимости от условий синтеза и структуры фенольного фрагмента, могут быть получены аминопроизводные, продукты димеризации, гидроксидезаминирования, либо гетероциклизации.
4. На основе аддукта 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов с аммиаком синтезированы 6,7-диаминоазоло[1,5-а]пиримидины, представляющие интерес для синтеза азолопурин и азолоптеридинов.
5. На основе  $\sigma^H$ -аддуктов 6-нитро-1,2,4-триазоло-[1,5-а]пиримидина с СН-активными карбонильными соединениями показана возможность одностадийного аннелирования пиррольного цикла. Аддукты с малоновым эфиром способны к внутримолекулярным превращениям другого типа, приводящие к N-триазолил-5-нитропиридин-2-онам.
6. Показано, что восстановление нитрогруппы в устойчивых  $\sigma^H$ -аддуктах, полученных взаимодействием 6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина с S и P-нуклеофилами сопровождается ароматизацией пиримидинового цикла с частичной деструкцией по связи субстрат-нуклеофил.

7. Разработан эффективный метод получения 7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4Н-1,4-бензоксазина – ключевого продукта в синтезе лекарственного препарата левофлоксацин

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. Rusinov G.L., Gorbunov E.B., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Unusual aromatisation of dihydropyrimidines facilitated by reduction of the nitro group // Tetrahedron Lett. – 2007. – 48. – P. 5873–5876.
2. Горбунов Е.Б., Русинов Г.Л., Ишметова Р.И., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Однореакторный синтез пирролоаннелированных пиримидинов на основе  $\sigma^H$ -аддуктов 6-нитро-1,2,4-триазоло[1, 5-а]пиримидина с  $\alpha$ -карбонильными соединениями // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44. – Вып. 1. – С. 130-134.
3. Горбунов Е.Б., Русинов Г.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. Построение конденсированных систем на основе  $\sigma^H$ -аддуктов 6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина с  $\pi$ -избыточными гетероароматическими соединениями // Изв. АН. Сер. хим.. – 2009. – 6. – С. 1272-1277.
4. Горбунов Е.Б., Плеханов П.В., Русинов Г.Л., Чупахин О.Н.  $\sigma^H$ -аддукты 6-нитро-s-триазоло[1,5-а]пиримидина в синтезе s-триазоло[1,5-а]пирроло[2,3-е]пиримидинов // Сб. статей «Достижения в органическом синтезе». - Екатеринбург: ИОС УрО РАН, 2003. - С. 49-55.
5. Патент 2360905, РФ. «Замещенные 7-арил(гетерил)-6-Н-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидины в качестве селективных противотуберкулезных препаратов, способ их получения и фармацевтическая композиция на их основе» /Чупахин О.Н., Русинов Г.Л., Федорова О.В., Жидовинова М.С., Горбунов Е.Б., Кравченко М.А., Мордовской Г.Г., Овчинникова И.Г./ Бюлл. изобр. 2009, № 1.
6. Патент РФ, положительное решение от 15.06.2011. «Способ получения 7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4Н-1,4-бензоксазина» /Горбунов Е.Б., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н., Лихолобов В.А., Родионов В.А./

**Тезисы докладов на конференциях:**

1. Горбунов Е.Б., Плеханов П.В., Русинов Г.Л., Чупахин О.Н. Восстановление нитрогруппы в  $\sigma^H$ -аддуктах 6-нитротриазоло[1,5-а]пиримидина с ацетильными производными ароматических и гетероароматических соединений и последующие

- превращения продуктов восстановления. // Тезисы докладов V молодежной научной школы-конференции по органической химии. - Екатеринбург, 2002. - с. 354.
2. Ициксон Н.А., Горбунов Е.Б., Баширов С.Ш., Русинов Г.Л., Чупахин О.Н. Прямая модификация каликс[4]пиррола 6-нитротриазолопиримидинами. // Сборник тезисов докладов VII молодежной научной школы-конференции по органической химии. - Екатеринбург, 2004. - с. 180.
3. Горбунов Е.Б., Русинов Г.Л., Чупахин О.Н. Построение поликонденсированных систем на основе  $\sigma^H$ - аддуктов 6-нитро-s-триазоло[1,5-a]пиримидина. // Сборник тезисов докладов VII молодежной научной школы-конференции по органической химии. - Екатеринбург, 2004. - с. 352.
4. Gorbunov E.B., Bashirov S.S., Itsikson N.A., Beresnev D.G., Chupakhin O.N., Rusinov G.L. Direct modification of calix[4]pyrrole by azaarenes. // Third international symposium "Molecular design and synthesis of supramolecular architectures". - Kazan, 2004. - p. 67.
5. Горбунов Е.Б., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Синтез и превращения аддуктов 6-нитро-S-триазоло[1,5-a]пиримидина с S-нуклеофилами. // Сборник тезисов докладов X молодежной конференции по органической химии. - Уфа, 2007. - с. 139.
6. Горбунов Е.Б., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. 6-нитроазоло[1,5-a]пиримидины в синтезе конденсированных гетероциклических систем. // XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. – Москва, 2007. - с. 472.
7. Горбунов Е.Б., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. Синтетические возможности  $\sigma^H$ -аддуктов 6-нитроазоло [1,5-a]пиримидинов, базирующиеся на восстановлении нитрогруппы // Сборник тезисов докладов всероссийской конференции «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем» - Москва, 2009. - с. 112.
8. Gorbunov Ye.B., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. Nucleophilic substitution of hydrogen in 6-nitroazolo[1,5-a]pyrimidine assisted by the reduction of nitro group // International Congress on Organic Chemistry. Symposium "Modern trends in functionalization of C-H bonds in arenes and heteroarenes" – Kazan, 2011. – P. 474.